med 63

Aus dem Pathologischen Institut der Städt. Krankenhäuser
der Hansestadt Lübeck

Leiter: Prof. Dr. med. E. Jeckeln

Kann das morphologische Bild des Rheumatismus Nodosus bei Kindern Folge eines Traumas sein?

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von
Peter Thomsen
aus Lübeck

Hamburg 1961

Aus dem Pathologischen Institut der Städt. Krankenhäuser
der Hansestadt Lübeck
Leiter: Prof. Dr. med. E. Jeckeln

Kann das morphologische Bild des Rheumatismus Nodosus bei Kindern Folge eines Traumas sein?

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von
Peter Thomsen
aus Lübeck

Hamburg 1961

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg am 15.12.1961

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Universität Hamburg.

Dekan: Prof. Dr. Malorny
Referent: Prof. Jecheln
Korreferent: Prof. Kvanspe

Inhaltsverzeichnis.

	Seite
Einleitung	1-5
Das Fibrinoid.....	6-10
Auswertung des Einsendungsmaterials des Pathologischen Instituts der Städt.Kranken=häuser der Hansestadt Lübeck.....	11-26
Eigene Untersuchungen.....	27-36
Zusammenfassende Besprechung der histolo=gischen Befunde.....	37-38
Deutung der Befunde.....	39-46
Zusammenfassung.....	47
Literaturverzeichnis	

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Im Jahre 1868 wurde erstmalig von HILLIERS eine besondere Form des Rheumatismus beschrieben, die von JACCOUD und MEYNET ausführlich untersucht wurde. Wegen der dabei auftretenden Knoten wurde diese Sonderform des Rheumatismus als Rheumatismus nodosus bezeichnet. In der Folgezeit haben sich viele Untersucher (v.ALBERTINI, BAHRMANN, CHIARI, DREWITT, FRÜHWALD, GLANZMANN, HART, HOCHREIN und SCHLEICHER, KLINGE, MASSELL, MOTE und JONES, MIRSKY, SCHWARTZ und STEINBROCKER, SCHLOSNIG, STRAUSS) mit diesem Krankheitsbild befaßt, und es läßt sich folgendes feststellen:

Es handelt sich um hirsekorn- bis erbsengroße Knötchen, die meist symmetrisch angeordnet und besonders im Bereiche der großen und kleinen Gelenke anzutreffen sind. Die Knötchen treten der Häufigkeit nach auf an: Ellenbogen-, Hand-, Knie-, Fußgelenk, Kopf, Schultern, Hüften, Schulterblättern und Schlüsselbein, wobei die Streckseite der Gelenke bevorzugt ist.

Sie entstehen subcutan im lockeren und festen Bindegewebe der Gelenkkapsel, der Sehnen, der Sehnenscheiden und des Periost. Sie sind teils deutlich sichtbar, teils nur bei Betastung zu fühlen. Die darüber liegende Haut ist frei beweglich und zeigt keinerlei entzündliche Reaktion. Doch können die Knötchen auch die ganze Unterhaut durchsetzen und in die Cutis hineinreichen. Bisweilen entstehen sie innerhalb weniger Stunden und verschwinden nach einigen Tagen, indem sie sich vollkommen zurückbilden (BAHRMANN, HOCHREIN und SCHLEICHER). Nach KLINGE tritt der Rheumatismus nodosus im Verlauf eines typischen Gelenkrheumatismus auf; er befällt in erster Linie Jugendliche im Alter von 8 - 14 Jahren (FRÜHWALD). KLINGE beschreibt jedoch auch die Knotenbildung ohne "Gelenk"rheumatismus, wobei es sich seiner Ansicht nach nicht um Knoten handelt, die nach einem durchgemachten Gelenkrheumatismus entstanden sind. Doch ist KLINGE nicht der Meinung, daß diese Knoten ohne Rheumatismus entstanden sind, sondern er hält sie für Verlaufsformen des chronischen Rheumatismus mit oder ohne Gelenkbeteiligung. Er bezeichnet sie als "rheumatische Stigmata". Diese Knötchen unterscheiden sich histologisch in keiner Weise von denen, die beim akuten Gelenkrheumatismus beschrieben worden sind. Nach KLINGE findet sich histologisch im akuten, exsudativ-degenerativen Stadium die fibrinoide Verquellung des Bindegewebes ohne jede Zellreaktion, oft nur Quellung der Bindegewebsbündel mit Ödem im Zwischengewebe. Das granulomatöse Stadium, die

Zellreaktion, kann, besonders im Anfang, sehr schwach sein.

Es entstehen dann palisadenartige Zellwälle von Histiocyten und Fibroblasten um unregelmäßige, landkartenartig begrenzte fibrinoide Verquellungsherde.

Schon 1883 glaubte DREWITT, daß ein Trauma für die Entwicklung der subcutanen rheumatischen Knötchen bei bestehendem Rheumatismus verantwortlich sei. Jahrzehnte jedoch blieb es nur bei dieser Vermutung. Erst 1937 berichten MASSELL, MOTE und JONES von einer erfolgreichen künstlichen Erzeugung rheumatischer Knötchen bei Rheumakranken. Wenn es ihnen auch gelang, Knötchen durch ein Trauma entstehen zu lassen, so glaubten sie aber doch wie DREWITT, daß dies nur bei Rheumatikern möglich sei und nicht bei Patienten ohne Rheumatismus. Sie entnahmen den Rheumakranken 2-3 ccm Blut und injezierten es subcutan über dem Olecranon. Danach mußten die Patienten 10 Tage lang das Ellenbogengelenk am Bettzeug reiben. Hierdurch waren MASSELL, MOTE und Jones in der Lage, nach 2 - 3 Wochen Knoten zu erzeugen, die histologisch den spontan entstandenen rheumatischen Knötchen sehr ähnlich waren. 1939 wiederholte HART die Versuche von MASSELL, MOTE und JONES bei 10 Erwachsenen mit rheumatischer Arthritis, 20 Kindern mit akutem und subakutem rheumatischen Fieber und 4 Patienten mit Still'scher Krankheit. HART gelang es nicht, Knoten zu erzeugen. MIRSKY konnte 1945 durch subcutane

Injektion einer Trypsin-Lösung über der Ulna bei 145 Patienten mit rheumatischem Fieber in 70 % der Fälle eine Knötchenbildung erzielen. Allerdings wird keine histologische Untersuchung erwähnt.

Die Versuche von MASSELL, MOTE und JONES sowie die von MIRSKY wiederholten SCHWARTZ und STEINBROCKER 1950 bei 39 Erwachsenen, davon 5 ohne rheumatische Vorgeschichte oder Beschwerden, ohne Erfolg. Wurden alle Versuche ausschließlich oder wie von SCHWARTZ und STEINBROCKER in der Hauptsache bei Rheumatikern gemacht, in der Annahme, daß ohne Rheumatismus nur durch ein Trauma allein nicht die Veränderungen hervorgerufen werden könnten, die beim Rheumatismus nodosus histologisch nachzuweisen sind, so konnte aber doch WU 1937 bei Ratten zeigen, daß zum Auftreten von Fibrinoid in der Cutis eine einfache mechanische Gewebsschädigung genügt, ohne daß eine spezifische rheumatische Disposition nötig ist. WU incidierte die Rückenhaut der Ratten etwa bis zur Tiefe der Hautmuskulatur und versorgte die Wunden mit steriler Verbandsgaze. In verschiedenen Abständen nach der Incision wurden die Hautstücke mit den Schnittwunden herausgeschnitten. Die mikroskopische Untersuchung ergab bereits 2 Stunden nach Anlegen der Incision Schwellung und Farbumschlag der mit Hämatoxylin-Eosin, van Gieson und Azan gefärbten Fasern. WU gelangte auf Grund seiner Untersuchungen zu der Ansicht, daß die mechanische Faserschädigung die Ursache für eine Veränderung der Fasern, vielleicht unter Mitwirkung von

Gewebssaft, ist. Weitere Versuche, vor allem mit verschiedenartigen Traumen und insbesondere solche, die auch für die menschliche Pathologie des Rheumatismus nodosus in Frage kommen, wurden nicht unternommen.

II.

Im Mittelpunkt der Gewebsveränderungen beim Rheumatismus nodosus steht die sogenannte fibrinoide Degeneration. NEUMANN, der den Begriff der fibrinoiden Degeneration bzw. Nekrose 1880 prägte, war der Ansicht, daß es sich dabei um aufgequollene und homogen gewordene fibrilläre Substanzen handelt, die dem Exsudatfibrin strukturell ähnlich sind. Im Laufe der Jahre ist die Entstehung der fibrinoiden Degeneration immer wieder Ursache neuer Untersuchungen gewesen, ohne daß es gelang, eine eindeutige Klärung dieses Vorganges zu finden und vor allem ob die fibrinoide Degeneration eine spezifische Erscheinung des Rheumatismus ist. Über die Entstehung der fibrinoiden Degeneration gibt es drei verschiedene Auffassungen:

1. MARCHAND 1896, MEYER 1951, BÖHMIG 1954, MOVAT 1957 und HARTMANN 1958 gelangten zu der Ansicht, daß die fibrinoide Nekrose infolge einer Durchtränkung der Bindegewebsfasern mit Exsudatfibrin vom Blute her entsteht im Rahmen einer interstitiellen fibrinösen Entzündung.

2. v.ALBERTINI 1943, GRUBER 1940 und 1950 sowie SCHALLOCK 1959 sehen in der fibrinoiden Degeneration eine Degeneration der kollagenen Fasern, die durch bestimmte chemische oder bakterielle Einwirkungen entkollagenisiert, zu fibrinoiden Fasern umgewandelt und schließlich fibrillär aufgelöst werden.

3. ALTSCHULER und ANGEVINE 1949 führen die fibrinoide Degeneration auf eine Aufquellung und chemische Ver-

änderung der Grundsubstanz durch Einlagerung saurer Mucopolysaccharide zurück.

Auf Grund seiner Untersuchungen gelangte KLINGE zu der Ansicht, daß es sich bei der fibrinoiden Degeneration nicht um eine Degeneration der Bindegewebsfibrillen handelt, sondern um eine Ablagerung zwischen den Fibrillen in der nicht differenzierten Grundsubstanz, wobei er offen läßt, ob das Fibrinoid hier gebildet wird. KLINGE dachte auch daran, daß es in flüssiger Form in das Bindegewebsbündel eingedrungen und dann erst ausgefallen sei. Da diese Gewebsveränderungen oft bei sog. hyperergischen Entzündungen gefunden und auch tierexperimentell erzeugt wurden, glaubte man, daß die fibrinoide Degeneration Ausdruck einer lokalen Anaphylaxie wäre und daß damit bei ihrem Auftreten die Diagnose eines hyperergischen Geschehens sicher sei. GLANZMANN 1935, RICKER 1958, KRAUSPE 1939, v.ALBERTINI 1943, HARTMANN 1958 und SCHALLOCK 1959 sind dagegen der Ansicht, daß die fibrinoide Degeneration keineswegs einen spezifischen Prozeß des Rheumatismus, sondern ein "allgemeines pathologisches Phänomen" darstellt, das man auch bei allergischen Zuständen, Geschwüren, Tumoren, Thrombangiitis obliterans, Wunden, Lupus erythematodes, Periarteriitis nodosa und Arteriosklerose antrifft. KRAUSPE meint, "man könnte das Auftreten fibrinoider Verquellungen und entsprechender entzündlicher Veränderungen immer dann erwarten, wenn Eiweiß-Substanzen sich in größerer Menge im Gewebe anhäufen."

In dem von SCHALLOCK 1959 veröffentlichten Referat über "chronische Folgen traumatischer Schädigungen an den Fasern und Grundsubstanzen des Bindegewebes" werden die neueren Forschungsergebnisse besonders berücksichtigt. Seiner Ansicht nach entsteht das Fibrinoid durch Zellnekrosen mit Faserauflösungen und Grundsubstanzveränderungen.

Die Frage, ob das morphologische Bild des Rheumatismus nodosus, vor allem bei Kindern nicht auch ohne Rheumatismus allein durch ein Trauma entstehen kann, versuchten wir einmal dadurch zu klären, daß wir die klinischen Beobachtungen daraufhin näher überprüften, zum anderen dadurch, daß wir durch einen Modellversuch am Tier die Gewebsveränderungen, die sich beim Rheumatismus nodosus finden, in der Hauptsache die sog. fibrinoide Degeneration, zu erzeugen versuchten.

Die Klinik der rheumatischen Erkrankungen im Kindesalter hat gezeigt, daß der Begriff Gelenkrheumatismus zu eng gefaßt ist und der Wirklichkeit nicht gerecht wird. Gerade bei Kindern treten neben einer deutlichen Polyarthritis rheumatica Formen des Rheumatismus auf, bei denen die Gelenkerscheinungen nur sehr gering sind oder sogar ganz fehlen können. GLANZMANN ist daher der Ansicht, daß man die Bezeichnung Gelenkrheumatismus aufgeben und wie die Amerikaner von "Rheumatic fever" oder von rheumatischer Infektion sprechen müsse, um der großen rheumatischen Krankheit gerecht zu werden. Der Rheumatismus nodosus

bei Kindern tritt nach GLANZMANN in sehr schweren, prognostisch ungünstigen, mit Pancarditis komplizierten Fällen auf.

Im Kindesalter hat der akute Gelenkrheumatismus (Polyarthritis rheumatica acuta) die größte Bedeutung. Seltener sind die chronischen entzündlichen Arthropathien. Die sekundär chronische Polyarthritis rheumatica kommt bei Kindern nur in ganz vereinzelten Fällen vor. Für das Kindesalter eigentümlich sind die primär chronische, symmetrische, progressive Polyarthritis und das Still'sche Syndrom. Die Osteochondritiden der Epiphysen nehmen eine Zwischenstellung ein zwischen den entzündlichen und mehr degenerativen Affektionen.

Rheumatoide, die dem echten Gelenkrheumatismus sehr ähnlich sind, findet man besonders beim Scharlach. In der von KAISER veröffentlichten Statistik, in der 1100 Kinder erfaßt sind, zeigt sich folgende Verteilung auf die verschiedenen Manifestationen des Rheumatismus:

Akute Polyarthritis	61 %
Chorea	28 %
Muskelrheumatismus, sog. Wachstumsschmerzen	8 %
Karditis	12 %

GLANZMANN selbst beobachtete bei einem 2 1/2 jährigen Mädchen ohne jede Anamnese einer rheumatischen Erkrankung über der Hinterhauptschuppe ein Konglomerat von kirschkerngroßen, auf der Unterlage verschieblichen, weich

elastischen und z. T. sehr derben Knoten. Die histologische Untersuchung zeigte, daß es sich um rheumatische Knötchen der Kopfschwarte handelte. Hierzu bemerkt GLANZMANN, daß es ungewöhnlich selten ist, daß der Rheumatismus in so frühem Alter und anscheinend als erste Manifestation in Form des Rheumatismus nodosus auftritt.

III.

Auch unter unserem Einsendungsmaterial finden sich immer wieder Fälle von Rheumatismus nodosus, die unter verschiedenen Diagnosen zur histologischen Untersuchungen eingeschickt werden, wie zum Beispiel: Bursa olecrani, Desmoid, Schienbeintumor, Chondrom, Verdacht auf Tuberkulose cystische Geschwulst, Angiom, Lymphadenitis. Von 1949 - 1960 wurden von dem Chefarzt des hiesigen Instituts, Prof. Dr. Jeckeln, 27 Fälle als Rheumatismus nodosus diagnostiziert. Bei allen Einsendungspräparaten fand sich grundsätzlich das gleiche histologische Bild: Im Zentrum die teils landkartenartig, teils sternförmig begrenzte fibrinoide Degeneration, die von mehr oder weniger dichtgelagerten, in der Hauptsache palisadenartig angeordneten Histiocyten umsäumt wird. Im Zweifelsfall konnte das Vorliegen einer echten tuberkulösen Veränderung ausgeschlossen werden. In 18 Fällen trat der Rheumatismus nodosus bei Erwachsenen und in 9 Fällen bei Kindern auf.

Die 18 Fälle, bei denen ein Rheumatismus nodosus bei Erwachsenen aufgetreten ist, sind in der 1. Tabelle zusammengefaßt. In ihr sind die einzelnen Fälle neben dem Alter der Patienten und der Lokalisation der Knötchen, auch nach dem Auftreten bei Patienten mit Angaben eines Rheumatismus gegliedert. In der 2. Tabelle sind die 18 Fälle nach der Lokalisation der Knötchen, ihrem Auftreten an Gelenken, ihrem symmetrischen und ihrem einfachen oder mehrachen Auftreten an einer Körperstelle zusammengefaßt, wobei die Anzahl der Patienten mit Angabe eines Rheumatismus noch einmal besonders berücksichtigt wird.

TABELLE 1

Alter der Patienten

Auftreten	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	60-70	70-80	zusammen	davon Rheumatiker
Ellenbogen-gelenk				2	2 (2)			4	2
Unterarm		1	1	1 (1)	1			4	1
Finger		1			1 (1)	1 (1)		3	2
Matakarpalköpfe							1	1	
Hohlhand		1						1	
Kniegelenk					1 (1)			1	1
Ferse	1							1	
Fuß		1						1	
Großzehe						1 (1)		1	1
Mamma		1						1	
								18	7

Zahlen in Klammer bedeuten Anzahl der Patienten mit Angabe eines Rheumatismus.

TABELLE 2

Auftreten	Fälle	an einem Gelenk	an mehreren Gelenken	symmetrisch	1 Knoten	mehrere Knoten
Ellenbogengelenk	4 (2)	3 (1)		1 (1)	2	2 (2)
Unterarm	4 (1)			1	3	1 (1)
Fingergelenk	3 (2)	1 (1)	2 (1)		1 (1)	2 (1)
Metakarpalköpfe	1				1	
Hohlhand	1				1	
Kniegelenk	1 (1)	1 (1)			1 (1)	
Ferse	1				1	
Fuß	1				1	
Großzehe	1 (1)	1 (1)			1 (1)	
Mamma	1				1	

Zahlen in Klammern bedeuten Anzahl der Patienten mit Angabe eines Rheumatismus.

Wie die 1. Tabelle zeigt, ist von den 18 Fällen mit Rheumatismus nodosus in 7 Fällen ein Rheumatismus bekannt. Ein vermehrtes Auftreten der Knötchen findet sich am Ellenbogengelenk, am Unterarm und an der Hand. Ein bevorzugtes Auftreten des Rheumatismus nodosus in einem bestimmten Lebensalter läßt sich nicht feststellen.

Die 2. Tabelle zeigt, daß in 2 Fällen, von denen in einem Fall Angaben eines Rheumatismus gemacht werden, die rheumatischen Knötchen symmetrisch aufgetreten sind. In 9 Fällen entstanden die Knoten an Gelenken, davon in 6 Fällen bei Patienten mit bekanntem Rheumatismus. Bei 6 Patienten, darunter 4 Rheumatiker, traten die rheumatischen Knötchen an einem Gelenk auf, während sich in 3 Fällen, von denen 2 Angaben eines Rheumatismus machen, die Knoten an symmetrischen oder mehreren Gelenken entwickelten. Mehrere Knoten an einer Körperstelle traten bei 5 Patienten auf, von denen 4 Angaben eines Rheumatismus machen. Ein Knoten an einer Körperstelle entstand bei 13 Patienten, davon ist in 3 Fällen ein Rheumatismus bekannt. Es handelt sich dabei einmal um einen Knoten, der aus dem lateralen Großzehengrundgelenk entnommen wurde, zum anderen um ein Fingerknötchen, das bei einem 50-jährigen Mann aufgetreten war, bei dem 3 Jahre später die Diagnose Rheumatismus nodosus aus einem Knötchen am Kniegelenk gestellt wurde. Von den 10 Fällen, die keine Angaben eines Rheumatismus machen, entstand in einem Fall nach Entfernung des rheumatischen Knotens, der mit der Diagnose Bursa olecrani zur

histologischen Untersuchung eingeschickt wurde, nach einem Jahr an derselben Stelle erneut ein Rheumatismus nodosus, der makroskopisch das Aussehen einer Ellenbogenfistel hatte.

Von 27 Fällen mit dem Bilde eines Rheumatismus nodosus sind 9 Kinder im Alter zwischen 1 1/2 und 6 Jahren, bei denen in keinem Fall Angaben einer rheumatischen Infektion gemacht werden. Tabelle 3 zeigt, an welcher Körperstelle sich die Knoten gebildet haben, ob sie mono- oder oligoartikulär, symmetrisch und ob sie einfach oder mehrfach aufgetreten sind. Tabelle 4 zeigt eine besondere Gliederung der Fälle nach Alter der Kinder und Auftreten der Knoten.

TABELLE 3

Auftreten	Fälle	monoartikulär	oligoartikulär	symmetrisch	einfach	mehrfach
Hinterkopf	1					1
Streckseite d.Ellenbogengelenks	1	1			1	
Fingergelenk	1	1			1	
Kniegelenk	2	2			2	
Unterschenkel über der Tibia	4			1	4	
Zusammen	9	4	-	1	8	1

TABELLE 4

Auftreten	Alter in Jahren						zusammen
	1	2	3	4	5	6	
Hinterkopf	1						1
Ellenbogen-gelenk			1				1
Finger-gelenk			1				1
Kniegelenk			1		1		2
Unter-schenkel		2			1	1	4
							9

Wie Tabelle 3 zeigt, haben sich die Knoten, die in 4 Fällen an Gelenken, der bevorzugten Lokalisationsstelle des Rheumatismus aufgetreten sind, nur an dem einen Gelenk gebildet, wobei in einem Fall der Knoten in der Kniekehle entstand. Ein symmetrisches Auftreten der rheumatischen Knötchen findet sich bei einem 2-jährigen Mädchen. Mehrere Knoten traten bei einem 1 1/2-jährigen Mädchen am Hinterkopf auf, dagegen entwickelte sich bei den übrigen Fällen nur ein Knoten.

Wie Tabelle 4 zeigt, waren von den 4 Kindern, bei denen die Knoten im Bereiche der Gelenke auftraten, drei 3 Jahre und eines 5 Jahre alt. (Der Knoten in der Kniekehle bildete sich bei einem 3-jährigen Kind.) Ein doppelseitiges Auftreten der Knoten zeigt sich nur bei einem 2-jährigen Kind, wobei hier nicht die Gelenke betroffen sind, sondern die Unterschenkel. Wie Tabelle 4 weiter zeigt, bildeten sich bei den 9 Kindern die Knoten in 6 Fällen bei Kindern im Alter von 1 - 3 Jahren und in 3 Fällen im Alter von 5 und 6 Jahren.

Wenn man auch unseren Fällen wegen ihrer geringen Anzahl keine unbedingte Beweiskraft beimessen kann, so sind doch zwei Punkte erwähnenswert: Einmal, daß bis auf 2 Fälle mehrere Knoten an einer Körperstelle bei den Patienten auftraten, die von einer rheumatischen Infektion Angaben machten, die auch von ärztlicher Seite bestätigt wurden, während bei 21 Patienten, davon 3 mit bekanntem Rheumatismus, an einer Körperstelle nur ein einziger Knoten entstand.

Zum anderen. daß von 27 Fällen mit dem Bilde eines Rheumatismus nodosus, darunter 9 Kinder von 1 1/2 - 6 Jahren, nur von 7 Erwachsenen Angaben eines Rheumatismus gemacht werden. Da es sich bei unseren Fällen um Einsendungspräparate handelt, und es schwierig war, katanamnestisch Näheres über die Knötchenentwicklung von den Patienten, vor allem von den Kindern, zu erfragen, stellten wir folgende Hypothese auf: Kann nicht das Auftreten der rheumatischen Knötchen bei Patienten ohne rheumatische Vorgeschichte oder Beschwerden und besonders bei Kindern Folge eines Traumas sein?

Die Beobachtung, daß vorwiegend nur an einer Körperstelle ein einzelnes Knötchen auftrat, scheint uns dafür zu sprechen. Obwohl der Rheumatismus im Kindesalter nicht selten mono- oder oligoartikulär auftreten kann, und besonders auch die kleinen Gelenke befällt, fehlen bei unseren Fällen die Angaben einer rheumatischen Infektion, und nur bei einer 43-jährigen Frau entwickelte sich ein zweiter Knoten nach einem Jahr. Wie schon GLANZMANN erwähnte, ist es ungewöhnlich selten, daß der Rheumatismus im Kindesalter und als erste Manifestation in Form des Rheumatismus nodosus auftritt. Die Körperstellen, an denen die Knötchen in der Hauptsache entstehen, sind auch bevorzugte Angriffspunkte eines Traumas, wie z. B. beim Fallen und Stoßen. T.E. HUNT und A.J. BLANCHARD berichten sogar von einer Knötchenbildung am rechten Daumen eines Patienten einen Tag, nachdem er sich ein neues Feuer-

zeug gekauft hatte. Am nächsten Tag zündete er sich das Feuerzeug mit der anderen Hand an,und es bildete sich ein flüchtiges Knötchen am linken Daumen.

Im allgemeinen ist ein einmaliges kurzes Trauma für die Entstehung der Knötchen wohl nicht so sehr verantwortlich zu machen, denn dann müßten sie viel häufiger in Erscheinung treten. Wahrscheinlich sind es länger anhaltende oder wiederholte Traumen in Form von sogenannten Mikro-Traumen, die die Betroffenden nicht als Trauma werten und denen sie häufig ausgesetzt sind, wie beispielsweise das Aufstützen des Unterarmes und Ellenbogens, oder das Kriechen der Kinder. So wären auch die mangelhaften Aussagen der Patienten zu erklären, denn an eine größere oder auch kleine, aber blutige Verletzung erinnern sich sowohl Kinder als auch Erwachsene leichter, als an Traumen, die sie gar nicht als solche ansehen. Der Patient, der z. B. am Ellenbogen ein Knötchen hat, geht zum Arzt, weil er es eben bemerkt hat,und es ihn vielleicht aus kosmetischen Gründen stört. Unterstellen wir also den Patienten, die keinerlei Angaben eines Rheumatismus machen, daß die Knötchen durch ein Trauma entstanden sind, dann läßt sich folgendes feststellen: Bei einem 20-jährigen Mädchen, bei einer 43-jährigen Frau und bei einem 31-jährigen Mann entstand ein "rheumatisches" Knötchen am Unterarm bzw. Ellenbogengelenk, die makroskopisch das Aussehen einer cystischen Geschwulst und einer Bursa olecrani hatten. Bei einer 56-jährigen Frau bildete sich am rechten und linken Unterarm je ein Knoten symmetrisch auf der Ellenkante in

der Nähe des Ellenbogengelenkes. Da es sich in allen Fällen um Solitärknoten handelt, die in 2 Fällen den Eindruck eines Schleimbeutels machten, sind wahrscheinlich fortgesetzte sogenannte Mikrotraumen, z. B. dauerndes Aufstützen des Unterarmes bzw. Ellenbogens, die Ursache der Knötchenentwicklung.

Wahrscheinlich ebenfalls durch wiederholte Mikrotraumen, z. B. ein länger anhaltender Druck eines schönen, aber unbequemen Schuhs, verursacht, entwickelte sich bei einem 15-jährigen Mädchen ein "Rheumatismus nodosus" allein an der rechten Ferse in Form eines Schleimbeutels. Der Knoten in der Hohlhand einer 27-jährigen Frau entstand durch eine Stoßverletzung oder durch länger andauernden Druck auf die Hohlhand beim Festhalten harter Gegenstände. Bei einer 24-jährigen Frau wurde die Diagnose "Rheumatismus nodosus" aus Gewebsteilen einer Fußwunde gestellt. Oberhalb der linken Mamma im Fettgewebe trat ein einziger Knoten bei einer 26-jährigen Frau auf. Hier mag die Ursache entweder eine Stoßverletzung oder eine wiederholte schwerere Belastung dieser Körperstelle gewesen sein, wie etwa beim Wegdrücken oder Tragen eines schweren Gegenstandes. Da die flüchtige Knotenbildung hinter den Ohren, die erst 14 Tage später aufgetreten ist, histologisch nicht untersucht wurde, ist es fraglich, ob diese Knoten in ursächlichem Zusammenhang mit dem Mammaknoten stehen, oder ob sie, was näherliegend erscheint, völlig unabhängig davon entstanden sind. Bei einem 70-jährigen Mann bildete sich ein "Rheumatismus nodosus" zwischen den

Metakarpalköpfen II und III. In diesem Fall ist eine Stoßverletzung oder ein Druck auf die Hand denkbar. Bei einem 20-jährigen Mann entstanden mehrere Knoten auf dem Handrücken und an der Streckseite des 4. Fingers. Hier liegt der Verdacht eines Rheumatismus sehr nahe, da es sich im Vergleich zu den anderen Fällen um mehrere Knoten handelt, die entlang einer Sehne angeordnet sind.

Von den 9 Fällen bei Kindern sind bei zwei 2-jährigen, bei einem 5 und bei einem 6-jährigen Kind die "rheumatischen" Knötchen über der Tibia aufgetreten, bei einem 2-jährigen Kind an beiden Unterschenkeln. Angaben eines Traumas werden nur bei dem 5-jährigen Mädchen gemacht. Wie wir wissen, ist der Unterschenkel, besonders über der Tibia sehr oft Angriffspunkt verschiedenartiger und verschieden schwerer Traumen, wie z. B. beim Zerbrechen eines stärkeren Stockes über dem Unterschenkel oder beim Klettern, wo das Körpergewicht für eine kürzere Zeit auf dem Unterschenkel ruht. Auch ein Tritt gegen das Schienbeim im Spiel oder Streit ohne sichtbare Wunde wird vom Kind nur im Augenblick als Trauma gewertet werden. Aber auch länger anhaltende Traumen in Form von Druckbelastungen treffen den Unterschenkel, denn beim Kriechen und Spielen auf dem Fußboden ruht die Körperlast nicht nur auf den Knien. Bei einem 3-jährigen Mädchen bildete sich ein "Rheumatismus nodosus" im Verlauf der Vena saphena in Höhe der Kniekehle. Zu denken ist in diesem Fall an eine stumpfe Stoßverletzung. Bei einem 5-jährigen

Jungen entwickelte sich der Knoten an der lateralen Seite des Kniegelenkes. Hier ist entweder eine Sturzverletzung, denn nicht immer fällt man auf die Patella oder Tuberositas tibiae, oder das Liegen auf der Seite während des Spiels auf hartem Fußboden, wobei die laterale Seite der Kniegelenke relativ stark druckbelastet wird, die Ursache der Knotenentwicklung gewesen. Auf der Streckseite des rechten Ellenbogengelenkes entstand ein einziger Knoten bei einem 3-jährigen Jungen.

Als Ursache sind auch hier wiederholte Mikrotraumen anzunehmen, z. B. dauerndes Aufstützen des Ellenbogens. Bei einem 3-jährigen Mädchen bildete sich nach einem Rollersturz, auf der Beugeseite des 3. Fingers der rechten Hand in der Nähe des Grundgelenkes ein "rheumatisches" Knötchen. Bei einem 1 1/2-jährigen Mädchen entstanden mehrere Knötchen am rechten Hinterkopf, die durch Stoß oder Druck entstanden sind.

Es zeigt sich, daß die Unterstellung eines Traumas als Ursache der Knötchenentwicklung bei unseren Fällen nicht abwegig ist, weil es sich um Körperstellen handelt, die leicht Traumen oder Mikro-Traumen ausgesetzt sind, ohne daß dem Betroffenden ein Trauma besonders aufgefallen ist und in Erinnerung blieb. Unsere Hypothese findet eine Unterstützung in den Ausführungen von SCHALLOCK in seinem bereits erwähnten Referat. Danach sind zum Ertragen von Druck und Scherbelastungen faserige Strukturen allein ungeeignet. Daher werden Druckbelastungen zum größten Teil

auf Zugspannungen übertragen. Vor allem die kollagenen Fasern zeichnen sich durch eine sehr große Zugfestigkeit aus. So wird es verständlich, daß auch sehr hohe Druckbelastungen bei entsprechender Struktur ertragen werden können. Die kollagenen Fasern sind nach BANGA aus dem löslichen Prokollagen und dem unlöslichen "Metakollagen" aufgebaut. Das Prokollagen ist für die Stabilität der Fasern verantwortlich.

Wird das Prokollagen entfernt, so sinkt die Leistungsfähigkeit der Fasern stark herab, doch kommt es zu keiner vollständigen Faserauflösung. Der Stoffaustausch der reifen Kollagenfaser ist gering und verläuft nur sehr langsam, es erscheint aber sicher, daß Faserbestandteile ab- und aufgebaut werden, doch sind Art und Ausmaß noch unbekannt. Es ist außerdem nicht bekannt, ob unter besonderen Bedingungen, wenn z. B. die Fasern in Hyalin eingebettet sind, noch ein Stoffaustausch stattfinden kann. Weiterhin ist bis heute nicht erwiesen, daß im Bindegewebe Fermente vorkommen, die die Fasern angreifen. Die Fibroblasten sind Ursprung und Steuerungszentrum für den Stoffwechsel der Fasern und Grundsubstanz des Bindegewebes. Sie bilden das Eiweiß des Kollagens, das Prokollagen und die Mucopolysaccharide der Kittsubstanz. Offen ist, ob die Glukoproteide auch von den Fibroblasten gebildet werden, oder ob sie aus dem Blutserum stammen. Es ist nun zu erwarten, meint SCHALLOCK, daß bei den im bradytrophen Gewebe langsam ablaufenden Zellteilungen, die entstandenen Stoffe zunächst an die Umgebung abgegeben werden und hier

eine Zeit lang liegen bleiben. Es dürfte sich dabei im Normalfall nur um sehr geringe Mengen dieser Abbaustoffe handeln, doch meint SCHALLOCK, daß sie ausreichen könnten, um einen umschriebenen, geringen Abbau von Fasern oder Faserbestandteilen einzuleiten. Zu denken wäre dabei in der Hauptsache an das Nekrosin von MENKIN.

Ist also schon beim normalen Auf- und Abbau der kollagenen Fasern im gefäßarmen Gewebe mit einer geringen Ablagerung von schädlichen Stoffen zu rechnen, so müßte sich bei einer Störung des natürlichen Vorganges, wie es ein Trauma sein kann, die Ablagerung von schädlichen Stoffen erhöhen. Vielleicht kann es dann auch im gefäßreichen Gewebe zu einem Auftreten dieser Stoffe kommen. Ebenso wie Menisci und Sehnen sind auch straffes und lockeres Bindegewebe zum Ertragen höherer Drucke ungeeignet. Werden diese Gewebe plötzlich größeren Belastungen ausgesetzt, so kommt es neben den direkten Faserschädigungen auch zu schweren Schädigungen der Zellen, an denen diese zugrunde gehen. Komplikationen können dadurch entstehen, daß in unmittelbarer Umgebung oder im Schädigungsbereich selbst die Grundsubstanz entmischt wird. Wesentlich ist aber nun, daß man das unterschiedliche Reaktionsvermögen der einzelnen Bindegewebsarten und die Stärke des einwirkenden Traumas berücksichtigt. "Bindegewebe ist nicht gleich Bindegewebe, und Trauma nicht gleich Trauma zu setzen". Die einzelnen Bindegewebsarten reagieren auf gleichartige und gleich schwere Traumen verschieden, genau wie eine einzige Bindegewebsart auf verschiedenartige und verschieden schwere Traumen unterschied-

lich reagiert. Handelt es sich um ein Gewebe mit vermehrtem Gehalt an Gefäßen und Mucoproteinen, so wird schon bei einem geringen Trauma die Zellreaktion deutlich sein. Demgegenüber wird bei einem gefäßarmen, glykoproteinreichen Bindegewebe, das nur wenig Mucoproteine enthält, bei dem gleichen Trauma entweder gar keine oder nur geringe perivaskuläre Zellproliferation zu erkennen sein. Die perivaskuläre Zellreaktion besteht aus einer Wucherung von Histiocyten, Fibroblasten und Makrophagen. Meist ist auch eine Exsudation zu erkennen, Leukocyten treten nicht aus.

Nach SCHALLOCK sind diese Veränderungen als proliferative Entzündung anzusehen. Wirkt das Trauma aber längere Zeit auf das Gewebe ein, kommt es zu Zellnekrosen mit Faserauflösungen und Grundsubstanzveränderungen, die zum Auftreten von Fibrinoid führen.

Da sich bei näherer Untersuchung der klinischen Beobachtungen und des Einsendungsmaterials zeigte, daß die Hypothese, als Ursache des Rheumatismus nodosus ohne Anzeichen einer rheumatischen Infektion ein Trauma anzunehmen, durchaus diskutabel ist, führten wir an Tieren einen Modellversuch durch, um zu klären, ob ein Stoß oder länger anhaltender Druck die Gewebsveränderungen hervorrufen kann, die beim Rheumatismus nodosus auftreten. Diese beiden Arten eines Traumas, vor allem ein länger andauerndes Trauma, kommen nach unseren bisherigen Überlegungen besonders in Frage.

IV.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

A. Methodisches:

Als Versuchstiere dienten 50 Meerschweinchen mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 400 g. +)
Die Tiere wurden in keiner Weise vorbehandelt. Bei 20 Tieren wurde das Sprunggelenk des rechten Hinterbeins auf eine feste Unterlage gelegt und mit einem 50 g schweren Bolzen aus 50 cm Höhe einmal beworfen. Dieses wurde nach 8 Tagen wiederholt und nach weiteren 8 Tagen wurden die Tiere getötet. Bei 10 Tieren wurde auf das Sprunggelenk des rechten Hinterbeines gewöhnliche Kunststoffwäscheklammern gesetzt, deren Federkraft soweit reduziert wurde, daß sie einem durchschnittlichen Gewicht von 300 g entsprachen. Die Klammern wurden mit Leukoplast fixiert und nach 18 Stunden entfernt. Die Tiere wurden anschließend sofort getötet. Bei 16 Tieren wurde ebenfalls das rechte Sprunggelenk gedrückt, jedoch wurden die Klammern bereits nach 2 Stunden entfernt. 4 Tiere wurden anschließend sofort und je 4 Tiere nach 24, 48 und 72 Stunden getötet. Als Vergleichstiere dienten 4 Meerschweinchen. Die Haut und das Gewebe über dem Gelenk wurde bis auf die Gelenkkapsel herausgeschnitten, in Formalin fixiert und in Paraffin eingebettet.

+) Für die freundliche Überlassung der 50 Tiere und für die Erlaubnis zur Durchführung der Versuche im hiesigen Hygiene-Institut bin ich Herrn Prof. Dr. PREUNER zu großem Dank verpflichtet.

Die Schnitte wurden mit Hämatoxylin-Eosin, Azan, van Gieson, Perjodsäure-Schiff-Reaktion und Silberimprägnation nach Gömöri gefärbt.

B. Mikroskopischer Befund der Hautstücke:

1. Beworfene Tiere

Es zeigt sich bei Hämatoxylin-Eosin Färbung eine normale Kollagenfaserstruktur der Cutis und Subcutis. In keinem Hautstück findet sich eine Gewebsveränderung im Sinne des Rheumatismus nodosus.

2. 18 Stunden gedrückte Tiere

In allen Hautstücken zeigt sich bei Hämatoxylin-Eosin und van Gieson Färbung ein starkes Ödem der Cutis und Subcutis mit zahlreichen Faser- und Zellnekrosen, sowie ein diffuses Auftreten polymorphkerniger Leukocyten, so daß sich das Bild einer beginnenden phlegmonösen Entzündung bietet. Stellenweise sind die Kollagenfasern so stark ödematös verändert, daß sie bei schwächerer Vergrößerung zu einer homogenen Masse verschmolzen erscheinen, die sich bei Hämatoxylin-Eosin rot bis rosa und bei van Gieson Färbung gelblichrot anfärbt. Bei stärkerer Vergrößerung lassen sich aber doch die einzelnen Faserstrukturen deutlich unterscheiden. Dort, wo ein starkes Ödem auftritt, färben sich die Kollagenfasern in der Hauptsache rot an, doch findet sich stellenweise bei van Gieson Färbung innerhalb einer Faser ein Farbumschlag von rot ins gelbe. Eine auffallende histiocytäre Zellwucherung im Gebiet dieser star-

ken Verquellungsherde ist nicht nachzuweisen.
Die Ödemflüssigkeit in den z. T. weiten Gewebsmaschen färbt sich mit Hämatoxylin-Eosin schwach rosa und mit der Färbung nach van Gieson schwach gelb. Eine histologische Veränderung, die dem Bild des Rheumatismus nodosus entspricht, ist in keinem Fall nachzuweisen.

3. 2 Stunden gedrückte Tiere

a) Sofort getötete Tiere:

Tier 21: Es handelt sich bei dem Hautstück um Cutis und Subcutis mit Anschnitt zweier Sehnen. Am Übergang von Cutis zur Subcutis finden sich zahlreiche kleinere und größere Gefäße. Bei Hämatoxylin-Eosin Färbung erkennt man ein wechselnd starkes Ödem beider Hautschichten. Inmitten eines stark ödematös veränderten Gebietes der Cutis findet sich dicht unter dem Epithel ein langgestreckter, in der Tiefe bis zur Subcutis reichender, homogen rosa, z. T. fleckig rotrosa gefärbter Bezirk, der sich auch bei stärkster Vergrößerung optisch nicht auflösen läßt. Begrenzt wird dieser homogene Bezirk durch einen teils dicht, teils locker gelagerten Wall von Histiocyten (+ Abbildung 1). Innerhalb des Bezirkes finden sich zahlreiche pyknotische Kerne, sowie sich schwächer anfärbbare Flecken, die wohl als verdämmernde Kerne angesehen werden dürfen (+ Abbildung 2). Jenseits der Histiocytenumgrenzung findet sich kernreiches Gewebe, dessen Faserstruktur schon bei schwächerer Vergrößerung deutlich zu erkennen ist. Nur nach einer Seite läßt sich der homogene Bezirk weiterverfolgen, doch ist schon bald ein Übergang in eine normale Faserstruktur zu erkennen.

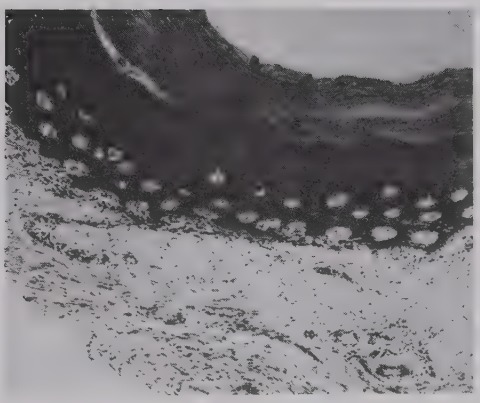

Abb.1.Tier 21.Hämatoxylin-Eosin.Langgestreckte,in der Tiefe bis zur Subcutis reichende,fibrinoide Degeneration der Cutis mit Histiocytenwall.

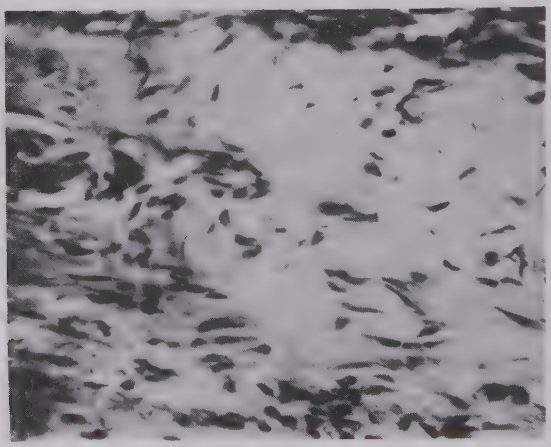

Abb.2.Ausschnitt aus Abb.1.Hämatoxylin-Eosin.Stärker vergrößert.Fibrinoide Degeneration mit zahlreichen pyknotischen Kernen und histiocytärer Randreaktion.

Bei van Gieson Färbung ist zu erkennen, daß sich Cutis und Subcutis bis etwa zur Hälfte des Hautstücks rot anfärben. Dann aber beginnt sich die Cutis schwach gelb zu färben, wobei die Kollagenfaserstruktur aber deutlich und gleichmäßig erhalten ist. Bei stärkster Vergrößerung zeigt sich, daß in den stark verdickten Fasern bisweilen ein Farbumschlag ins Gelbe zu erkennen ist. Die Stelle der Cutis, die bei Hämatoxylin-Eosin Färbung homogen rot erschien, färbt sich jetzt homogen gelb bis gelbrosa. Unmittelbar unter dem Epithel findet sich ein schmaler Saum der Cutis, der sich leuchtend rot anfärbt, und dessen Faserstruktur erhalten ist. An diesen Saum schließt sich der homogen gelbgefärbte Gewebsbezirk an, der sich ebenfalls bis zur Subcutis erstreckt, die sich rot färbt und deren Faserstruktur deutlich erkennbar ist. Gut sichtbar ist auch der z. T. breite Wall von Histiocyten, die an einigen Stellen angedeutet palisadenartig angeordnet sind. Innerhalb des homogenen Bezirkes zeigen sich die zahlreichen Kernpyknosen. Bei Azanfärbung sieht man an derselben Stelle einen sich blau färbenden Gewebsbezirk, in dem sich einige Stellen rot färben, doch ist die Rotfärbung bisweilen noch sehr schwach. Bei den Fasern, die stark ödematös verändert sind und in unmittelbarer Umgebung des erwähnten Gewebsbezirkes liegen, findet sich stellenweise ein Farbumschlag von blau nach rot. Die Perjodsäure-Schiff-Reaktion zeigt, daß der erwähnte Gewebsbezirk und auch die ödematösen Abschnitte sich positiv anfärben. Im Bereiche des hier weniger homogen erscheinenden Bezirkes färbt sich vor allem

das die Zellen unmittelbar umgebende Gewebe deutlich positiv.

Bei der Versilberung lassen sich in den entsprechenden Stellen in den Kollagenfasern feinste argyrophile Fasern nachweisen. In den kollagenen Fasern erscheinen sie als feinste, sich verästelnde Fasern, die auch in dem sich bei van Gieson Färbung homogen gelb färbenden Bezirk anzutreffen sind. Es finden sich aber auch stark gequollene Kollagenfasern, deren Fibrillenstruktur erhalten ist.

Tier 23: In diesem Hautstück zeigt sich bei van Gieson Färbung eine unterschiedliche Färbung der Cutis. Ein schmaler, direkt unter dem Epithel liegender Gewebssaum zeigt eine durchgehende, schon bei schwacher Vergrößerung deutlich sichtbare Faserstruktur, die sich rot färbt. Dann folgt eine breite, sich bis zur Subcutis erstreckende Gewebszone, die sich gelbrot darstellt, wobei zu erkennen ist, daß die Kollagenfasern hier ödematös verändert sind. Das Bild ist wechselvoll. Bisweilen sind die Fasern so stark gequollen, daß sie sehr dicht aneinander gelagert und fast wie zu einer homogenen Masse umgewandelt sind. Diese Fasern färben sich in der Hauptsache gelb. In unmittelbarer Nähe lassen sich die einzelnen Fasern aber wieder gut erkennen, und sie färben sich dann rot bis schwach gelbrosa. Das die Gefäße unmittelbar umgebende Gewebe ist in dieser Zone aufgelockert und in der Struktur nur gering verändert. In den stark ödematösen Gewebsabschnitten finden sich besonders um die Gefäße herum zahlreiche, z. T. gewucherte Histiocyten.

An einer Stelle der stark ödematösen Gewebszone erscheinen die Fasern zu einer homogenen, sich einheitlich gelb bis gelbrosa färbenden Masse verschmolzen, die sich bei stärkster Vergrößerung nur an ganz geringen Stellen in eine Faserstruktur auflösen läßt. In diesem breiten und langgestreckten Bezirk finden sich zahlreiche Kernpyknosen. Begrenzt wird dieser Gewebsabschnitt stellenweise durch strangförmig angeordnete, dichtgelagerte Histiocyten. Bei Hämatoxylin-Eosin Färbung stellt sich dieser Bezirk homogen rot bis rosa gefärbt dar. Bei Azanfärbung zeigen sich in dem homogenen Bezirk kleinere rote Gewebsabschnitte in dem sonst überwiegend blau gefärbten Gewebe. Auch die erhaltenen, aber stark gequollenen Fasern zeigen bisweilen einen Farbumschlag von blau nach rot. Bei Perjodsäure-Schiff-Reaktion färbt sich der beschriebene Bezirk, sowie auch die stark ödematösen Zonen positiv. Bei der Versilberung lassen sich in dem Abschnitt, in dem der homogene Bezirk liegt und hin und wieder auch in den ödematösen Fasern argyrophile Fasern nachweisen.

Tier 24: Im nach van Gieson gefärbten Hautstück färbt sich die stellenweise ödematös veränderte Cutis rot und schwach gelbrosa an. Bei stärkerer Vergrößerung zeigt sich, daß die Kollagenfasern überwiegend rot gefärbt sind, während in den stark gequollenen Fasern stellenweise ein Farbumschlag ins Gelbe zu beobachten ist. Zwischen den Fasern finden sich gelblich gefärbte homogene Massen, bei denen es sich um Fibrin handeln dürfte.

Die Subcutis färbt sich durchgehend rot. An einer Stelle der Cutis jedoch wird die ödematöse Veränderung des Gewebes stärker, und die Fasern erscheinen stark verplumpt, so daß nur noch bei stärkster Vergrößerung eine Faserstruktur zu erkennen ist. Diese Faserverplumpung nimmt weiter zu, bis sich ein langgestreckter, gelb, z. T. gelbrosa gefärbter, stellenweise aufgelockerter homogener Bezirk zeigt, der sich in der Tiefe bis zur Subcutis erstreckt. (Abb. 3) In diesem homogenen Bezirk finden sich zahlreiche Kernpyknosen, sowie verdämmernde Kerne. Eine histiocytäre Umgrenzung dieses Bezirkes findet sich eigentlich nur in der Cutis, während sich zur Subcutis hin ein plötzlicher Übergang in eine normale Faserstruktur zeigt, die sich rot färbt. Bei Hämatoxylin-Eosin Färbung färbt sich der homogene Bezirk fleckig rotrosa an, doch erscheint er aufgelockerter. In diesen aufgelockerten Stellen erkennt man aber bei stärkster Vergrößerung sich blaßrot anfärbende homogene Massen. Die Kernpyknosen sind auch hier gut sichtbar. Bei Azanfärbung zeigt sich an derselben Stelle ein homogen blaugefärbter Bezirk, in dem sich deutlich langgestreckte rote Partien darstellen. Die Perjodsäure-Schiff-Reaktion zeigt hier sehr deutlich den Übergang vom sich positiv anfärbenden homogenen Bezirk, in dem auch die gewucherten Histiocyten deutlich zu erkennen sind, in die negativ gefärbten Gewebsabschnitte. Bei der Versilberung finden sich hier feinste, sich bisweilen verästelnde argyrophile Fasern. (Abbildung 5)

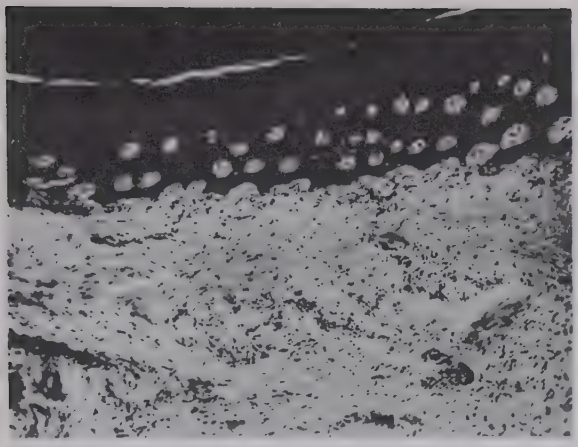

Abb.3.Tier 24.Hämatoxylin-Eosin.Langgestreckter,stellenweise aufgelockerter,homogener Gewebsbezirk.

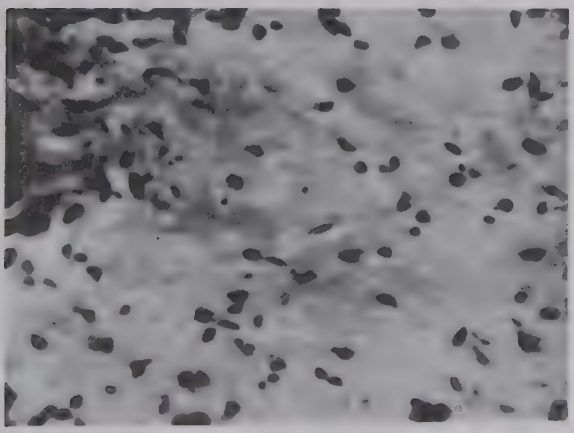

Abb.4.Ausschnitt aus Abb.3.Hämatoxylin-Eosin.Stärker vergrößert.Fibrinoide Degeneration mit Kernpyknosen.

Auffallend ist in diesem Hautstück, daß sich besonders um Gefäßbündel herum ödematöse Kollagenfasern bei Azanfärbung wechselnd blau und rot und bei Perjodsäure-Schiff-Reaktion positiv färben.

Bei dem 4. Tier dieser Gruppe findet sich bis auf das Fehlen eines homogenen Bezirkes ein ähnliches Bild mit stellenweise starkem Ödem der Cutis und Farbumschlag einzelner kollagener Fasern. Bisweilen lassen sich auch geringe Kernpyknosen erkennen.

b) Nach 24 Stunden getötete Tiere:

Hier zeigt sich bei Hämatoxylin-Eosin und van Gieson Färbung stellenweise ein starkes Ödem der Cutis, während die Subcutis weniger ödematös verändert ist. Die gesamte Cutis färbt sich mit Hämatoxylin-Eosin rot und mit der Färbung nach van Gieson gelbrot an. Bei stärkerer Vergrößerung zeigt sich, daß die stark gequollenen Fasern der Cutis bei van Gieson Färbung zum größten Teil gelb erscheinen und nur von einem rot gefärbten Randsaum begrenzt sind. Vielfach sind die kollagenen Fasern so stark gequollen, daß sie miteinander verkleben und so bei schwächerer Vergrößerung den Eindruck einer homogenen Masse erwecken. Dies zeigt sich vor allem bei Hämatoxylin-Eosin Färbung, während es bei van Gieson Färbung nicht so sehr in Erscheinung tritt, infolge der unterschiedlichen rotgelb Färbung. Bisweilen durchziehen teils dichtgelagerte und dann bandartig erscheinende, teils locker gelagerte und weniger zahlreich auftretende Histiocyten das Gewebe.

Vereinzelt treten Leukocyten auf. Eine Veränderung im Sinne des Rheumatismus nodosus ist aber nicht nachzuweisen.

c) Nach 48 Stunden getötete Tiere:

Der Befund der Hautstücke unterscheidet sich von den vorhergehenden lediglich durch das an vereinzelten Stellen schwächer ausgebildete Ödem.

d) Nach 72 Stunden getötete Tiere:

Tier 33: Bei van Gieson Färbung zeigt sich, daß die ödematös veränderte Cutis sich durchweg gelbrot färbt. Nur unmittelbar unter dem Epithel ist ein mehr oder weniger feiner Saum sich rot färbender Kollagenfasern zu erkennen. Die übrigen Fasern erscheinen aufgequollen und färben sich teils rot, teils rosa bis gelb. In den z. T. weiten Gewebsmaschen färben sich homogene Massen bei van Gieson Färbung schwach gelb, bei Hämatoxylin-Eosin rosa an. Es handelt sich also sicher um Fibrin. Histiocyten finden sich in größerer Zahl in der Umgebung der bisweilen erweiterten Gefäße, stellenweise treten sie strangförmig und dichtgelagert auf. Die Subcutis dagegen zeigt eine deutliche Faserstruktur und färbt sich rot bis blaßrotrosa. Nur ganz selten finden sich aber auch hier in den Gewebsmaschen homogene Fibrinmassen. Die Verquellung der kollagenen Fasern in der Cutis ist stellenweise derart stark, daß man nur noch bei stärkster Vergrößerung eine Faserstruktur erkennen kann.

An einer Stelle der Cutis erscheint das Gewebe homogen und färbt sich fleckig gelbrosa an. Bei stärkster Vergrößerung lassen sich aber doch an vereinzelten Stellen, vor allem im subepidermalen Abschnitt dieses Bezirkes, über kurze Strecken hin Faserstrukturen erkennen. Umgrenzt wird dieser Bezirk von einer dichten Lage von Histiocyten. Innerhalb dieser Umgrenzung finden sich zahlreiche pyknotische Kerne. Bei Hämatoxylin-Eosin-Färbung stellt sich dieser Bezirk einheitlich rot dar, doch läßt er sich nicht unbedingt als homogen bezeichnen, da es hier gelingt, über relativ längere Strecken eine schwache Faserstruktur nachzuweisen. Allerdings sind die Fasern in höchstem Maße verplumpt. Bei Azanfärbung erscheint dieser Bezirk nur stellenweise homogen blau, doch läßt sich bei stärkster Vergrößerung eine diskrete Rotfärbung erkennen. Außerhalb des erwähnten Bezirkes läßt sich dagegen in ödematösen Fasern ein deutlicher Farbumschlag erkennen (+ Abbildung 6). Mit Perjodsäure-Schiff-Reaktion färbt sich der beschriebene Bezirk, der auch hier nicht völlig homogen erscheint, positiv, ebenso die stark ödematösen Gewebsabschnitte. Bei der Versilberung aber lassen sich in diesem Bezirk in stark verbreiterten Kollagenfasern sich verästelnde argyrophile Fasern nachweisen. Stellenweise erscheinen sie zwischen den kollagenen Fasern als teils weitmaschiges Netz feinster schwarzer Fasern.

In den drei anderen Hautstücken findet sich neben einem schwächer werdenden Ödem keine Veränderungen, die an ein Bild des Rheumatismus nodosus erinnern.

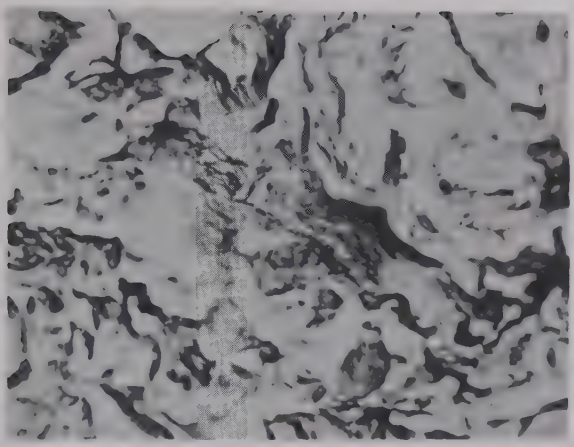

Abb.5.Tier 24.Silberimpragnation nach Gömöri.Stärkste Vergrößerung.Ödem der Cutis mit argyrophilen Fasern.

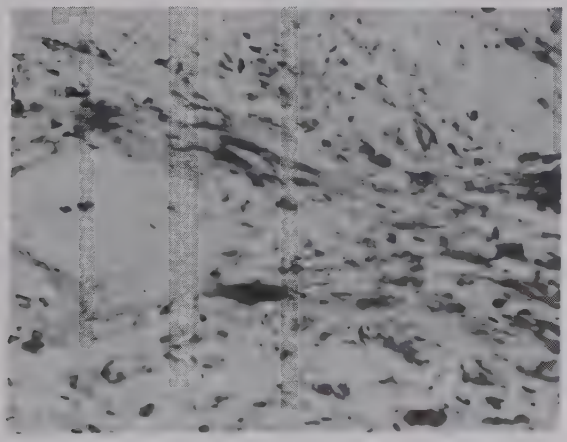

Abb.6.Tier 33.Azan.Starke Vergrößerung.Kleines Gefäß mit Metachromasie der ödematösen Kollagenfasern.Schwarz:Azanrote Faserabschnitte.Grau:Azanblaue Fasern.

C. Zusammenfassende Besprechung der histologischen Befunde

Bei den Versuchen kam es uns darauf an, durch zwei verschiedene Arten von Traumen Bindegewebsveränderungen zu erzeugen, die denen des Rheumatismus nodosus wesensgleich sind. Bei der histologischen Untersuchung der Hautstücke sämtlicher Meerschweinchen zeigt sich, daß bei den Tieren, die mit einem 50 g schweren Gewicht beworfen wurden, in der Cutis und Subcutis ein völlig normal geordnetes Gewebe vorliegt, dessen Fasern bei Hämatoxylin-Eosin und van Gieson Färbung keinerlei Anzeichen einer pathologischen Veränderung zeigen. Dagegen findet man bei den 18 Stunden lang gedrückten Hautstücken ein schweres Ödem der Cutis und Subcutis. Das Bindegewebe selbst zeigt stellenweise, besonders in Gebieten starker Faserverplumpungen, einen Farbumschlag innerhalb einzelner Fasern, jedoch kommt es nicht zu einer völligen Veränderung und Homogenisierung im Sinne einer fibrinoiden Degeneration. In den Bezirken starker Faseraufquellungen zeigt sich zwar ein Farbumschlag innerhalb der Fasern, aber zum größten Teil färben sie sich bei van Gieson Färbung rot. Zwischen den Kollagenfasern und in den z. T. weiten Gewebsmaschen läßt sich färberisch das Vorliegen von Fibrin nachweisen. Beherrscht wird das Bild in sämtlichen 10 Fällen jedoch von der diffusen, beginnenden leukocytären phlegmonösen Entzündung und den Zellnekrosen. Doch läßt sich infolge des starken Ödems nur schwer beurteilen, in wieweit faserige und zellige Elemente des Bindegewebes zugrundegegangen sind. Bei den nur zwei Stunden lang gedrückten Tieren zeigt sich in 4 Fällen eine

Veränderung des Bindegewebes, die histologisch eine Ähnlichkeit mit dem Bild des Rheumatismus nodosus erkennen läßt. Hier findet man in der Cutis, an der Grenze zur Subcutis, neben einem starken Ödem beider Hautschichten, einen sich bei Hämatoxylin-Eosin und van Gieson Färbung homogen rotrosa bzw. gelb bis gelbrosa anfärbenden Gewebsbezirk, der innerhalb des Ödems liegt. In diesen Bezirken erscheinen zahlreiche pyknotische Kerne. Um diese Gewebsabschnitte herum lassen sich Säume von gewucherten Bindegewebszellen erkennen, die stellenweise angedeutet palisadenartig angeordnet sind. Bei Azanfärbung tritt in diesen Bezirken eine Rotfärbung auf, und mit der Perjodsäure-Schiff-Reaktion färben sich diese Bezirke positiv. Auch in den einzelnen ödematös veränderten Kollagenfasern außerhalb der Bezirke treten Metachromasien auf, besonders in der Nachbarschaft von Gefäßbündeln, so daß man den Eindruck bekommt, daß diese ein Widerlager gebildet haben könnten. An den Gefäßwänden selbst finden sich keine nachweisbaren degenerativen Veränderungen. Bei der Versilberung erscheinen innerhalb der bei Hämatoxylin-Eosin und van Gieson Färbung homogen auftretenden Bezirken argyrophile Fasern in Form feinster schwarzer, sich verästelnder Fasern. Alle diese Befunde lassen darauf schließen, daß es sich hierbei um eine fibrinoide Umwandlung der Kollagenfasern handelt. In den restlichen Hautstücken finden sich keine Gewebsveränderungen, die an das histologische Bild des Rheumatismus nodosus erinnern.

V.

DEUTUNG DER BEFUNDE

In der gegebenen Darstellung wurde gezeigt, daß es gelang, bei vier Meerschweinchen in der Cutis Bindegewebsveränderungen zu erzielen, die denen des Rheumatismus nodosus wesensgleich sind. Dies gelang bei Tieren, die 2 Stunden lang mit Klammern, die einem durchschnittlichen Druckgewicht von 300 g entsprachen, gedrückt wurden. Schon zwei Stunden nach Anlegen der Klammern wurde bei drei Tieren eine solche Gewebsveränderung gefunden und ebenfalls bei einem Tier, das nach 72 Stunden getötet wurde. Es erhebt sich die Frage, ob die hier gefundenen Veränderungen der Kollagenfasern überhaupt als fibrinoide Degeneration angesehen werden dürfen. In den vier Fällen gelang es zwar eine Metachromasie der Fasern zu erzielen, die in ihrem Ausmaß bei Azanfärbung aber nicht den bei van Gieson und Hämatoxylin-Eosin erzielten Veränderungen entsprach. Die Perjodsäure-Schiff-Reaktion war in allen 4 Fällen positiv und die Silberfärbung zeigte in diesen Bezirken eine Aufsplitterung der Kollagenfasern in feinste argyrophile Fasern. Dies gelang auch in ödematös aufgelockerten Gebieten. Ebenfalls zeigte sich hier eine Metachromasie der Fasern. Nach KLINGE findet sich im akuten, exsudativ-degenerativen Stadium die fibrinoide Verquellung inmitten des ödematös veränderten umgebenden Bindegewebes.

Auch in unseren Fällen konnte gezeigt werden, daß sich ein Übergang von den homogenen Bezirken über verquollene in nicht ödematös veränderte Fasern nachweisen läßt. Diese Er-

scheinungen sprechen dafür, daß die homogenen Bezirke nicht aus Fibrin bestehen, sondern daß diese Veränderungen als echte fibrinoide Degeneration anzusprechen sind.

Die Entscheidung über die Natur der fibrinoiden Degeneration war von KLINGE offengelassen. Er sieht in dem Mitwirken eines immunbiologischen Faktors das wesentliche Kennzeichen der fibrinoiden Degeneration. Bei unseren Untersuchungen zeigte sich, daß die stark verbreiterten Kollagenfasern in den rein ödematösen Gewebsabschnitten einen Farbumschlag bei van Gieson und Azan Färbung aufwiesen. Da die homogenen Bezirke im Zentrum des Ödems liegen, könnte man annehmen, daß sie ebenfalls aus stark gequollenen Fasern bestehen, die zu einer homogenen Masse verschmolzen sind. BAHRMANN erwähnte, daß das Fibrinoid einmal durch eine Zusammensinterung der Faserbündel, zum anderen aber auch durch eine wirkliche Verbreiterung der Fasern entstehen kann, dadurch daß die Kollagenfasern mit Fibrinogen durchtränkt werden. Andererseits konnte er zeigen, daß bei der fibrinoiden Degeneration Faserbündel des Bindegewebes, besonders seröser Häute eine fibrinartige Beschaffenheit annehmen. Die Bündel erscheinen dabei verbreitert, "verquollen". Trotzdem handle es sich um eine Zusammensinterung.

Aber zwischen beiden an sich völlig verschiedenen Veränderungen können durch ihr oft gemeinsames Auftreten fließende Übergänge bestehen, die dazu berechtigen, beide Veränderungen weiterhin als fibrinoide Degeneration zusammenzufassen. Eine Trennung ist weitgehend durch die Silberimprägnation möglich. Hierdurch gelang es zu zeigen, daß NEUMANNs Ansicht vom scheinbaren Verschwinden der Fibrillen bei der fibrinoiden Degeneration, sowie des gleichmäßigen Überganges der Bindegewebsbündel in die fibrinoiden Bänder zutrifft. Damit ist der Begriff der fibrinoiden Degeneration bestätigt, aber noch keineswegs geklärt. V. ALBERTINI (1943) weist darauf hin, daß es sich beim Rheumatismus nodosus im Gegensatz zum Aschoff'schen Knötchen um eine ausgedehnte, massive Bindegewebsnekrose, also zweifellos um einen viel intensiveren Gewebsschaden als beim Aschoff'schen Knötchen handelt. Auch das Granuloma annulare gleicht histologisch dem Rheumatismus nodosus. V. ALBERTINI gelangt zu der Ansicht, daß es im Bindegewebe nekrotische Vorgänge gibt, bei denen die kollagenen Fasern durch bestimmte chemische oder bakterielle Einwirkungen entkollagenisiert, zu fibrinoiden Fasern umgewandelt und schließlich fibrillär aufgelöst werden, und meint, daß man diesen Vorgang als Fibrolyse bezeichnen könnte. Er glaubt, daß die fibrinoide Nekrose mit größter Wahrscheinlichkeit auf Streptokokken bzw. auf ihre Toxine zurückzuführen ist. Der Begriff der fibrinoiden Nekrose wird von V. ALBERTINI von dem der fibrinoiden Faserdegeneration getrennt.

Der Begriff "fibrinoide Nekrose" soll für solche Zustandsbilder gelten, die eine einwandfreie Gewebsnekrose mit Zerfall der Zellen zeigt, während die "fibrinoide Faserdegeneration" seiner Meinung nach auch noch ohne Nekrose vorkommt, bei exsudativen Entzündungsvorgängen, die sich innerhalb des kollagenen Bindegewebes abspielen. Die beiden Erscheinungen können nach V. ALBERTINIs Ansicht als verschiedene Intensitätsgrade des gleichen Prozesses aufgefaßt werden, und sie sind somit ein wertvoller Gradmesser für die Intensität des Gewebsschadens. Bezieht man dies auf unsere Untersuchungen, so finden wir in den vier Fällen beide Erscheinungen. Einmal die "fibrinoide Nekrose" mit Kernpyknosen, zum anderen die "fibrinoide Faserdegeneration" im Ödem. Es fehlen aber die Anzeichen einer bakteriellen Entzündung. Ausserdem fanden wir bei den 18 Stunden lang gedrückten Tieren keinen eindeutigen Bezirk im Sinne der "fibrinoiden Nekrose", wohl aber Veränderungen, die im Sinne der "fibrinoiden Faserdegeneration" nach V. ALBERTINI angesehen werden können. Daß es bei dem wesentlich länger andauernden Trauma zu keiner fibrinoiden Nekrose kam, liegt vielleicht an dem unterschiedlichen Verhalten des Bindgewebes, wie es SCHALLOCK schon erwähnte. Neben den Auffassungen, daß das Fibrinoid auf Grund eines allergisch-hyperergischen und eines bakteriell-toxischen Geschehens gebildet würde, wird die Ansicht vertreten, daß Veränderungen der Grundsubstanz für die Entstehung des Fibrinoids verantwortlich zu machen wären.

Die Grundsubstanzen, die Stoffgemische darstellen, bestehen aus Proteinen, Aminozuckern, Serumbestandteilen, Salzen, Faservorstufen, feinen Fibrillen und Wasser. Die sauren Mucopolysaccharide sind neben anderen Funktionen auch für das Wasserbindungsvermögen und seine Bedeutung für die Viskosität und Plastizität der Grundsubstanzen verantwortlich. Jedoch darf man hierin nicht die einzige Ursache für die Viskosität sehen, sie ist vielmehr Ausdruck mehrerer Faktoren. Für die mechanischen Eigenschaften der verschiedenen Bindegewebsarten ist die Viskosität von grundlegender Bedeutung, und von dem Verhältnis Fasern zu Grundsubstanz hängt es ab, ob Belastungen des Bindegewebes mit großen oder kleinen Deformierungen einhergehen. Daneben verläuft auch die Entzündung des Bindegewebes mit einer Grundsubstanzänderung. Die klinische Schwellung, der histologisch eine Quellung entspricht, ist auf eine erhöhte Wasserbindungskraft der Kittsubstanz zurückzuführen. Auch andere Untersuchungen sprechen ganz dafür, daß bei pathologischen Prozessen die Grundsubstanz eine wichtige Rolle spielt (HARTMANN). HUNT und BLANCHARD, die sich in ihrer Arbeit auf die Untersuchungen von ALTSHULER und ANGEVINE stützen, sind der Meinung, daß nach Bildung eines Histiocytenwalles um die fibrinoide Nekrose, die Veränderungen in der Grundsubstanz zwischen diesen neugebildeten proliferativen Zellen weiter fortschreiten. Dies hat zur Folge, daß viele der Zellen zugrundegehen und in das sich immer weiterausbreitende zentrale Gebiet aufgenommen werden.

Das nekrotische Material in diesen zentralen Bezirken wird verflüssigt, und es entstehen so bursaähnliche Höhlen. Diese Erscheinungen können mit einer chronischen entzündlichen Reaktion verbunden sein. SCHLOSNIG bestätigt diese Beobachtung, sagt aber, daß es beim Rheumatismus nodosus nach seinen Erfahrungen in den seltensten Fällen und dann meist nach langem, jahrelangem Bestand zum Zerfall der Bindegewebsfasern und damit zur Einschmelzung des Gewebes kommt. Diese Veränderungen konnten wir bei unseren Versuchen natürlich nicht erwarten, aber auch unter dem Einsendungsmaterial finden wir doch Fälle von Rheumatismus nodosus, die als Bursa oder cystische Geschwulst bei Patienten ohne Angaben eines Rheumatismus zur histologischen Untersuchung eingeschickt wurden. Nach SEIFERT und GEILER kann das einmalige schwere Trauma unmittelbar zu einer Entzündung der Schleimbeutel führen. Doch ist das Gewebsbild so eindeutig, daß Unsicherheiten der morphologischen Abgrenzung gegenüber dem Rheumatismus nicht bestehen. "Schwieriger ist dagegen zu entscheiden, ob durch chronische Traumen und Belastungsschäden der Schleimbeutel und Sehnenscheiden analoge Gewebsreaktionen wie beim Rheumatismus ausgelöst werden können". Doch gelangen SEIFERT und GEILER zu der Ansicht, daß das chronische Trauma allein weder quantitativ noch qualitativ zu einer fibrinoiden Nekrose und Histiocytenwucherung führt. Das morphologische Bild der allein durch chronische Traumen und Belastungsschäden entstandenen Schleimbeutel- und Sehnenscheidenentzündung läßt bisweilen nur eines der rheumatischen Merkmale erkennen.

SCHALLOCK dagegen ist der Meinung, daß diese Veränderungen, die natürlich beim Rheumatismus vorkommen können, nicht auf ihn zu beziehen sind. Diese Auffassung mag folgender Fall bestätigen:

E. Nr. 6318/60 - 30-jähriger Mann.
Art des Einsendungsmaterials: Drucknekrose des rechten Fußrückens.
Auszug aus der Krankengeschichte: Nach Betriebsunfall Hautdefekt der rechten Fibiavorderkante, der durch einen Stiellappen aus der linken Wade gedeckt wurde. Durch den in Beugestellung durch Gipsverband 6 Wochen lang fixierten linken Außenknöchel entstand eine Nekrose des rechten Fußrückens, die nicht abheilte.
Histologischer Befund: Bei Hämatoxylin-Eosin Färbung zeigt das excidierte Hautstück eine sehr ausgedehnte hyaline Nekrose der Cutis, z. T. mit blutigen Durchsetzungen. In der Tiefe besteht nur eine mäßige reaktive fibrocytäre Durchsetzung des Randes mit Neubildung von Capillaren. Eine kleinere oberflächliche Nekrose, die unter dem Fibrinschorf epithelisiert ist, liegt in der Nähe. Veränderungen an den Gefäßen finden sich nicht. Bei van Gieson Färbung zeigt sich eine unterschiedliche, fleckige rotgelbe Färbung der unter dem Epithel gelegenen Fasern, die sich in der Tiefe jedoch vermehrt gelb färben. Die Nekrose färbt sich überwiegend gelb. Bei Azanfärbung erscheinen die bei van Gieson gelb gefärbten Fasern und auch die Nekrose rot. Die Silberimprägnation nach GOMORI läßt in dem Gewebsabschnitt, der der Nekrose entspricht, deutlich argyrophile Fasern erkennen.

Diese Befunde lassen darauf schließen, daß es sich in diesem Fall um eine fibrinoide Nekrose handelt, die ähnlich unseren Versuchen, durch einen Dauerdruck entstanden ist.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß sich durch unsere Versuche die Mitteilungen von SCHALLOCK bestätigt haben, daß bei einem länger bestehenden Trauma das Bindegewebe derart verändert wird, daß es zum Auftreten von Zellnekrosen und Fibrinoid kommt. Außerdem gelang es uns in 4 Fällen die Gewebsveränderungen zu erzeugen, die denen des Rheumatismus nodosus wesensgleich sind. Die Veränderungen an den unmittelbar nach dem Versuch bzw. nach 72 Stunden getöteten Tieren waren bisweilen noch oder schon wieder sehr diskret, da wir den Beginn sowohl der fibrinoiden Degeneration als auch der Zellreaktion und wahrscheinlich in einem Fall die Reparation des nach einem einmaligen länger andauernden Trauma geschädigten Gewebes erfaßt haben. Der Modellversuch hat gezeigt, daß höchstwahrscheinlich ein "Rheumatismus nodosus" ohne rheumatische Infektion dann entsteht, wenn ein länger anhaltendes Trauma auf das Gewebe einwirkt. Dies ist vor allem bei Kindern möglich, da die klinischen Befunde gezeigt haben, daß der Rheumatismus im Kindesalter ungewöhnlich selten als erste Manifestation in Form des Rheumatismus nodosus auftritt. Wahrscheinlich ist in vielen Fällen das schnelle Zurückgehen der mikroskopisch kleinen Knoten und das makroskopische Aussehen, z. B. einer Bursa, die vielfach nicht zur histologischen Untersuchung eingeschickt wird, die Ursache dafür, daß traumatisch entstandene "rheumatische" Knötchen nicht oft diagnostiziert werden.

ZUSAMMENFASSUNG

Nach Überprüfung und Auswertung von 27 Fällen mit Rheumatismus nodosus, von denen nur 7 Angaben eines Rheumatismus machten, wurde die Hypothese aufgestellt, daß das Auftreten eines Rheumatismus nodosus bei Patienten ohne rheumatische Vorgeschichte oder Beschwerden und besonders bei Kindern durch ein Trauma hervorgerufen wird. Zur Klärung dieser Hypothese wurde ein Modellversuch gemacht. Es wurden Meerschweinchen einem Trauma im Bereich des rechten Sprunggelenkes ausgesetzt. Es ergab sich:

1. Bei einem einmaligen Stoß mit einem 50 g schweren Gewicht aus 50 cm Höhe wurde bei 20 Tieren keine krankhafte Gewebsveränderungen erzielt.

2. Bei einem 18-stündigem Dauerdruck von durchschnittlich 300 g entstand in allen 10 Fällen eine beginnende phlegmonöse Entzündung der Cutis und Subcutis.

3. Bei einem 2-stündigem Druck von durchschnittlich 300 g wurde in 4 von 16 Fällen eine Bindegewebsveränderung erzeugt, die histologisch dem Bild des Rheumatismus nodosus entspricht.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Aegerter, E — A Summary for the Defense of the Altered Immunity Mechanism in the Collagen Disease. Amer. J. Path. 26, 702, 1950

2. Albertini v., A. — Spezielle Pathologie der Sehnen, Sehnenscheiden und Schleimbeutel in Handbuch der Spez. Path.Anat. von Henke-Lubarsch IX/1 1929

Zum Begriff der fibrinoiden Degeneration. Schweiz. Z. Path. Bakt. 6, 417, 1943.

Zur Pathogenese des rheumatischen Granuloms. Schweiz. Med. Wochenschrift 83, 772, 1953.

3. Altshuler, C. H. and D.M. Angevine — Acid Mucopolysaccharides in degenerative diseases of connective tissues. Amer. J. Path. 27, 141, 1951.

Histochemical studies on the pathogenesis of Fibrinoid. Amer. J. Path. 25, 1061, 1949.

4. Bahrmann, E. — Über die fibrinoide Degeneration des Bindegewebes. Virch. Arch. 300, 1937.

5. Banga, I. — Der Zusammenhang zwischen "Funktion" und chemischem Aufbau der Kollagenfaser. Schweiz. Med. Wochenschrift 86, 1045,1956.

6. Banga, I., J. Balo, and D. Szabo — Contraction and Relaxation of Collagen Fibres. Nature 174, 788, 1954.

7. Banga, I. and J. Balo — Elastomucoproteinase and Collagenmucoproteinase, the Mucolytic Enzymes of the Pancreas. Nature 178, 310, 1956.

8. Böhmig, R. — Zur Pathogenese der unspezifischen und rheumatischen Schleimbeutelentzündungen. Zentralblatt allg. Path. 91, 245, 1954.

9. Brockhaus, L. — Beitrag zur Frage der sog. fibrinoiden Degeneration. Virch. Arch. 324, 338, 1953.

10. Busanny-Caspari, W. — Fibrin und Fibrinoid. Acta histochemica 4, 1957.

11. Busch, L. — Neue Auffassungen zur Biochemie und Klinik der Polyarthritis rheumatika. Therapeutische Berichte 30, 1958/2.

12. Chiari, H. — Zur Kenntnis der rheumatischen Veränderung im Herzen. Wiener Klinische Wochenschrift, Heft 17, 1958.

13. Drewitt, F. D. — Rheumatic Nodules. The British Medical Journal 1, 622, 1883.

14. Eickhoff, W. — Die Pathologisch-Anatomischen Grundlagen der Allergie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1948.

15. Eufinger, H. — Über Schleimbeutelverletzungen und -erkrankungen. Med. Klinik 52, 2,1957.

16. Frühwald, R. — Dermatologie und Rheumatismus. Verlag von Theodor Steinkopff, Dresden und Leipzig, 1938.

17. Gerlach, W. — Studien über hyperergische Entzündung. Virch. Arch. 247, 294, 1923.

18. Glanzmann, E. — Die Rheumatische Infektion im Kindesalter. Georg Thieme Verlag, Leipzig,1935.

19. Gräff, S. — Rheumasymptom und rheumatische Erkrankungen. Zeitschrift für Rheumaforschung, 3. Jahrgang, Heft 11, 1940.

20. Gruber, G. B. — Über das Wesen der chronischen Schleimbeutelhygrome, nebst einem Anhang über Bursitis calcarea und über Gicht im Unterhautgewebe. Beitr. path. Anatomie 104, 145, 1940.

Zur Pathologie der Hygrome und Bursitiden. Bruns' Beiträge zur Klinischen Chirurgie 181, 401, 1950/51.

21. Hart, F. D. — Rheumatic Subcutaneous Nodule Formation. Ann. Rheum. Dis. 1, 196, 1939.

22. Hartmann, F. — Neuere Ergebnisse der Bindegewebsforschung. Zeitschrift für Rheumaforschung, 17, Heft 11/12, 1958.

23. Heinlein, H. — Entzündungs- und körpereigene Wirkstoffe. Beiträge zur path. Anatomie und zur allgemeinen Pathologie 108, 1943.

24. Hilliers — Zit. nach H. Chiari. Wiener Klinische Wochenschrift, Heft 17, 1958.

25. Hochrein, M. und J. Schleicher — Rheumatische Erkrankungen. Entstehung und Behandlung. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1952.

26. Hunt, T.E. and A.J. Blanchard — Rheumatoid Nodules. A Study in their Pathogenesis and the effects of Cortisone and ACTH. Annals of the Rheumatic Diseases 10,1951.

27. Jaccoud — Zit. nach H. Chiari . Wiener Klinische Wochenschrift, Heft 17, 1958.

28. Jäger, E. — Zur pathologischen Anatomie der Thrombangiitis obliterans bei juveniler Extremitätengangrän. I. und II. Mitteilung. Virch. Arch. 284, 526 und 584, 1932.

29. Jahnke, A. — Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Intercellularsubstanz der menschlichen Aortenklappen. Virch. Arch. 329, 486, 1956/57.

30. Kaiser, A. — Zit. nach E. Glanzmann. Die Rheumatische Infektion im Kindesalter. Georg Thieme Verlag, Leipzig, 1935.

31. Klemperer, P. — The concept of Collagen Diseases. The American Journal of Pathologie, 26, 505, 1950.

32. Klinge, F. — Das Gewebsbild des fieberhaften Rheumatismus. Zusammenfassende kritische Betrachtung zur Frage der geweblichen Sonderstellung des rheumatischen Gewebsschadens. Virch. Arch. 286, 1932.

Der Rheumatismus. Pathologisch-anatomische und experimentell-pathologische Tatsachen und ihre Auswertung für das ärztliche Rheumatismus. Erg. Path. 27, 1933.

33. Klinge, F. und N. Grzimek — Das Gewebsbild des fieberhaften Rheumatismus. Virch. Arch. 284, 1932.

34. Krauspe, C. — Über Gewebsveränderungen nach parenteraler Eiweißzufuhr mit besonderer Berücksichtigung der fibrinoiden Degeneration. Schriften der Königsberger Gelehrten Gesellschaft, 15, Heft 4, 1939.

35. Küster, F. — Nachweis eines Permeabilitäts- und eines Nekrosefaktors im Serum beim akuten Rheumatismus im Kindesalter. Klinische Wochenschrift 30, 999, 1952.

36. Leonhartsberger, F. — Beitrag zum Wirkungsmechanismus der Reizkörperbehandlung mit besonderer Berücksichtigung der oralen Goldtherapie mit Aurubin. Münchener Med. Wochenschrift, 96 987 und 1039, 1954.

37. Marchand, F. — Zur Kenntnis der fibrinösen Exsudation bei Entzündungen. Virch. Arch. 145, 279, 1896.

38. Massell, B.F., I.R. Mote, and T.D. Jones — The Artificial Induction of Subcutaneous Nodules in Patients with Rheumatic Fever. J. Clin. Investigation 16, 125, 1937.

39. Mathies, H. — Rheumatismus als Permeabilitätsproblem. Eine Übersicht unter Berücksichtigung eigener Ergebnisse. Med. Klinik, 52, 2, 1957.

40. Meyer, W.W. — Interstitielle fibrinöse Entzündung im Formenkreis dysorischer Vorgänge. Klinische Wochenschrift 28, 697,1950.

41. Meynet — Zit. nach H. Chiari. Wiener Klinische Wochenschrift, Heft 17, 1958.

42. Mirsky, J.A. — Artificial Induction of subcutaneous Nodules in Rheumatic Fever. Proc. Soc. Exper. for Biol. and Med. 60, 143, 1945.

43. Movat, H.Z. — Über das Fibrinoid im Subcutanknoten bei chronischem Rheumatismus nodosus. Virch. Arch. 330, 425, 1957.

44. Neumann, E. — Zur Kenntnis der fibrinoiden Degeneration des Bindegewebes bei Entzündungen. Virch. Arch. 144, 201, 1896.

45. Ricker, G. — Das Zentralnervensystem und die rheumatisch genannte akute Polyarthritis mit ihrem Zubehör. Der Rheumatismus 6 Dresden und Leipzig 1938.

46. Rößle, R.

Zum Formenkreis der rheumatischen Gewebsveränderungen,mit besonderer Berücksichtigung der rheumatischen Gefäßentzündungen.
Virch. Arch. 288,780,1933.

Über die serösen Entzündungen der Organe.
Virch. Arch. 311, 252, 1944.

47. Schade, H. und H. Meuschel

Über die Gesetze der Gewebsquellung und ihre Bedeutung für klinische Fragen (Wasseraustausch im Gewebe, Lympgbildung und Ödementstehung).
Zeitschrift für klinische Medizin 96, 279, 1923.

48. Schallock, G.

Chronische Folgen traumatischer Schädigungen an den Fasern und Grundsubstanzen des Bindegewebes.
Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie 43. Tagung 1959.

49. Schallock G. und H. Lindner

Beitrag zur Frage der Entmischungszustände in den Grundsubstanzen des Bindegewebes.
Die Medizinische 1, 12, 1957.

50. Schlosnig, F.

Das Gewebsbild des fieberhaften Rheumatismus.
Das Verhalten der Fasern des kollagenen Bindegewebes bei Rheumatismus und anderen Entzündungen.
Virch. Arch. 286, 1932.

51. Schürmann, P.

Die maligne Nephrosklerose, zugleich ein Beitrag zur Frage der Bedeutung der Blutgewebsschranke.
Virch. Arch. 291, 47, 1933.

52. Schwartz, S. and O. Steinbrocker

Production of Rheumatic subcutaneous Nodules.
American Heart Journal 40, 1950.

53. Seifert G. und G. Geiler

Der Rheumatismus der Schleimbeutel und Sehnenscheiden.
Zeitschrift für Rheumaforschung, 17, 337, 1958.

54. Seifert, G. und H. Tichy

Zur serologischen Differentialdiagnostik einzelner Formen des chronischen Rheumatismus.
Zeitschrift für Rheumaforschung, 13, 133, 1954.

55. Strauß, H.

Über nodosis Rheumatica.
Klinische Wochenschrift 9, 1111, 1930.

56. Tichy, H. Erfahrungen mit serologischen Reaktionen beim Rheumatismus. Zeitschrift für Rheumaforschung, 16, 378, 1957.

Streptokokken-Status, Antistreptolysin- und Waaler-Rose-Reaktion als Grundlagen einer systematischen Ordnung rheumatischer Krankheiten. Zeitschrift für Rheumaforschung, 17, 51, 1958.

57. Wolpers, C. Elektronenmikroskopische Untersuchungen bei der Degeneration kollagener Fasern. Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie 1949.

58. Wu, T.T. Über Fibrinoidbildung der Haut nach unspezifischer Gewebsschädigung bei der Ratte. Virch. Arch. 300, 1937.

Lebenslauf.

Am 6.1.1935 wurde ich als Sohn des Arztes Dr.med. Christoph Thomsen und seiner Ehefrau Margarete, geb. Thomsen, in Lübeck geboren. Nach vierjähriger Grundschulzeit besuchte ich von 1946 bis 1956 die altsprachliche Abteilung des Katharineums zu Lübeck und legte Ostern 1956 meine Reifeprüfung ab.
Im Sommersemester 1956 und Wintersemester 1956/57 studierte ich in Freiburg, danach 3 Semester in Kiel. Am 15.8.1958 bestand ich in Kiel die ärztliche Vorprüfung. Im Wintersemester 1958/59 studierte ich in Wien, im Sommersemester 1959 in Göttingen und vom Wintersemester 1959/60 bis zum Sommersemester 1961 wieder in Kiel. Am 11.12.1961 bestand ich in Kiel das medizinische Staatsexamen.

Druck: Photo-Copie GmbH Hamburg 1